



A-vitamin som antidot mot hudkreft?

REDAKSJONELT

LÜTZOW-HOLM C

Kan retinsyre før soling forebygge rynker og hudkreft?

Kutant plateepitelkarsinom og basalcellekarsinom oppstår hovedsakelig i kronisk solskadet hud (1). Slik hud betegnes nå gjerne som fotoaldret hud. Friluftorientert livsstil og økende levealder tilsier at forekomst av fotoaldret hud og hudkreft vil øke i årene fremover. Solskader i hud antar epidemisk forekomst når man inkluderer hele spekteret av hudforandringer fra pigmentforandringer og solar elastose til solare keratoser og plateepitelkarsinomer. Det har derfor lenge vært lett etter substanser som kan forebygge, bremse og reparere både fotoaldring og hudkreft.

Innen klinisk onkologi har A-vitamin og beslektede substanser (retinoider) med den viktigste biologiske form retinsyre lenge vært sett på som lovende antionkogene kandidater i behandlingen av ulike krefttyper. Men det har vært vanskelig å bekrefte eksperimentelle funn i større kliniske studier, med unntak for behandling av akutt promyelocytisk leukemi (2). Innen dermatologien har retinoider per os en veletablert plass i behandling av alvorlige aknetilstander (isotretinoin) og keratiniseringsforstyrrelser som psoriasis og iktyoser (acitretin).

Retinsyre (tretinoin) lokalt blir brukt mot vanlig akne og i de senere år også mot fotoaldring. Det foreligger veldokumentert effekt på de fleste kliniske manifestasjoner av fotoaldring, inklusive flekkvis hyperpigmentering og fine rynker (1). Det som startet for 30 år siden med Albert Kligmans kliniske observasjon av eldre aknepasienter som brukte retinsyre - "de ser så mye yngre ut" - og enkle forsøk på mus, har utviklet seg til en fotobiologisk forskningsindustri med stor medisinsk og kommersiell interesse (3). Skritt for skritt har man kartlagt hvordan retinoidenes kliniske effekter medieres via reseptorbinding intracellulært og via transskripsjonell aktivering av enkeltgener i mange celletyper (2).

Særlig har gruppen rundt John Voorhees i Michigan arbeidet med å avdekke effekten av retinsyre både på klinisk og molekylært nivå. Wang og medarbeidere (4) har nylig vist at bestråling med kortbølget ultrafiolett lys (UV-B) av human hud in vivo fører til en funksjonell A-vitaminmangel, og at forbehandling av huden med retinsyre til en viss grad gjenoppretter vitaminfunksjonene. De har vist hvordan UV-B-bestråling reduserer antall funksjonelle retinoidreseptorer og slik hindrer genekspresjon av to viktige vitaminavhengige gener. De postulerer i sin artikkel i *Nature Medicine* (4), støttet av en lederartikkel i samme nummer (5), at funksjonell retinsyremangel kan være en ny og viktig faktor i UV-karsinogenese generelt, og at UV-skade av huden kan forebygges ved bruk av retinsyre. Denne funksjonelle vitaminmangel oppstår ved UV-B-doser som ikke engang gir synlig erytem i huden.

Disse funnene supplerer tidligere erkjennelser av A-vitaminets mangfoldige og viktige betydning for normal vekst og modning av epitelceller, syn og reproduksjon (6). Det nye er at den cellulære A-vitaminmangel kan være en selvstendig faktor i UV-karsinogenesen. Til tross for de spennende funn fra Wang og medarbeidere er det nok likevel for tidlig å begynne å smøre seg med retinsyre for deretter å løpe ut i solen uten frykt for å miste sin evigunge hud. Det er ikke vist at cellulær A-vitaminmangel spiller en hovedrolle for utvikling av fotoaldring og hudkreft.

UV-stråling har en svært viktig etiologisk rolle i utviklingen av epidermale hudkreftformer via to hovedmekanismer: DNA-skade og immunsuppresjon (7). Begge disse mekanismer induserer et stor antall biologiske hendelser, som i et komplekst samspill med genetiske faktorer fører til fotoaldring og karsinogenese over flere tiår. Hvilken betydning cellulær A-vitaminmangel har i dette samspillet, vil kunne bli bedre klarlagt gjennom ytterligere forskningsinnsats. I det foreliggende hav av retinoidforskning finnes det påfallende mange paradoksale og forvirrende funn, som antyder hvilke komplekse biologiske forhold man her står overfor. Både krefthemmende og kreftfremmende effekter er sett i ulike eksperimentelle og kliniske studier. Faktorer knyttet til konsentrasjonsvariasjoner, metabolisme, cellulær autoregulering og interaksjoner innebærer at alle funn må tolkes med varsomhet (2, 3). Vi står fremdeles overfor en "svart boks-situasjon", hvor retinsyrens biologiske slutteffekter i stor grad er ukjent. Huden er stor og retinoidene har biologisk effekt i svært lave konsentrasjoner (2, 8). Effekten av retinsyre på større hudområder over lengre tid er dårlig kartlagt (2). Retinsyre er en hudirritant, og man skal ikke undervurdere effekten av å utsette huden for en stadig regenerasjonsstimulering (8) med betydelig innvirkning på cellulær funksjon, morfologi, barriereegenskaper og kosmetisk utseende (2, 3, 8).

Det er i senere år vist at både retinol og retinaldehyd har kutane effekter til felles med retinsyre, men de er mindre virksomme og mindre irritative (9, 10). Substansene er ikke underlagt samme restriksjoner i omsetning som det reseptpliktige legemidlet retinsyre, og er derfor populære som tilsetningsstoffer i en rekke kosmetiske produkter og antirynkekremer.

Nyheten om retinsyrens mulige antikarsinogene effekt er medisinsk meget interessant. Likevel bør dette funnet ikke forenkles dit hen at A-vitaminprodukter generelt kan forhindre hudkreft. Det finnes det ikke bevis for. Det kan være i manges (markeds)interesse å medikalisere begrepet hudaldning maksimalt. De omtalte funn kan føre til helt nye strategier for å forhindre fotoaldring og hudkreft i fremtiden. Men fremdeles er primær prevensjon mot fotoaldring og hudkreft det viktigste: Sol deg med fornuft, unngå overdreven soling og bruk klær på solutsatte steder i tillegg til solbeskyttelses krem med høy faktor som beskytter både mot UV-A- og UV-B-stråling.

Claus Lützow-Holm

Claus Lützow-Holm (f. 1956) er spesialist i hud- og veneriske sykdommer og har forsket på vitamineffekter på huden.

LITTERATUR:

1. Fisher GJ, Wang ZQ, Datta SC, Varani J, Kang S, Voorhes JJ. Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light. *N Engl J Med* 1997; 337: 1419-28.
2. Evans TRJ, Kaye SB. Retinoids: present role and future potential. *Br J Cancer* 1999; 80: 1-8.
3. Krieg T, Braun-Falco O. Retinoide zur Behandlung von Hautfalten. *Hautarzt* 1990; 41: 183-7.
4. Wang Z, Boudjelal M, Kang S, Voorhees JJ, Fisher G. Ultraviolet irradiation of human skin causes functional vitamin A deficiency, preventable by all-trans retinoic acid pretreatment. *Nature Medicine* 1999; 5: 418-22.
5. Gilchrist B. Anti-sunshine vitamin A. *Nature Medicine* 1999; 5: 376-7.

6. Blomhoff R, Drevon CA. Fettløselige vitaminer i klinisk praksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 481-5.
 7. Grossman D, Leffell DJ. The molecular basis of nonmelanoma skin cancer. Arch Dermatol 1997; 133: 1263-70.
 8. Lützw-Holm C, De Angelis P, Clausen OPF. Retinoic acid provokes a regeneration-like proliferative response in murine epidermis. A bivariate DNA/bromodeoxyuridine flow cytometry study. Arch Derm Res 1992; 284: 418-23.
 9. Kang S, Duell EA, Fisher G, Datta SC, Wang ZO, Reddy AP et al. Application of retinol to human skin in vivo induces epidermal hyperplasia and retinoid binding proteins characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation. J Invest Dermatol 1995; 105: 649-56.
 10. Sass JO, Didirjean L, Carraux P, Plum C, Nau H, Saurat JH. Metabolism of topical retinaldehyde and retinol by mouse skin in vivo: predominant formation of retinyl esters and identification of 14-hydroxy-4,14-retro-retinol. Exp Dermatol 1996; 5: 267-71.
-

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no